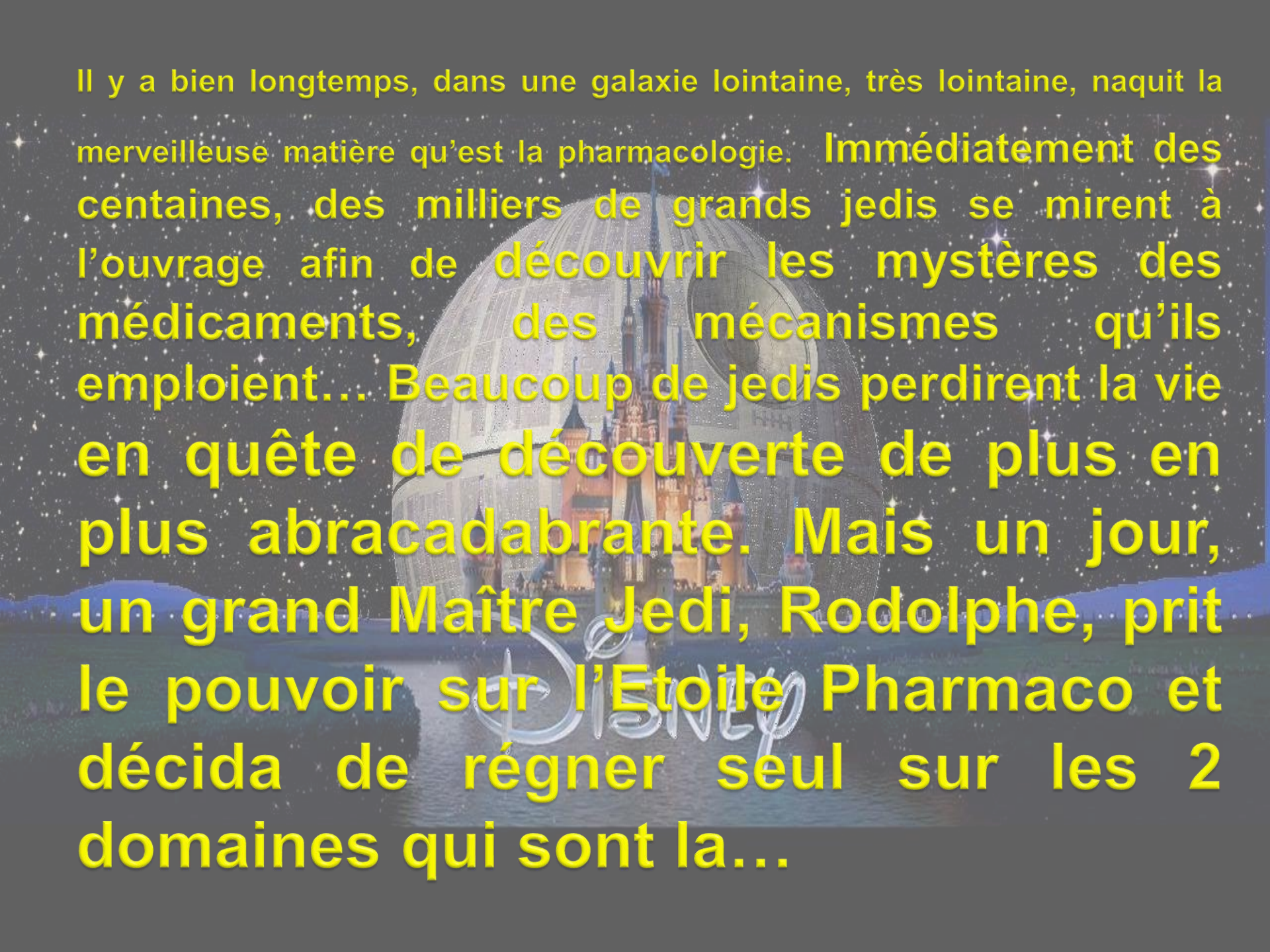


RIP CARRIE ♡





Il y a bien longtemps, dans une galaxie lointaine, très lointaine, naquit la merveilleuse matière qu'est la pharmacologie. Immédiatement des centaines, des milliers de grands jedis se mirent à l'ouvrage afin de découvrir les mystères des médicaments, des mécanismes qu'ils emploient... Beaucoup de jedis perdirent la vie en quête de découverte de plus en plus abracadabrante. Mais un jour, un grand Maître Jedi, Rodolphe, prit le pouvoir sur l'Etoile Pharmaco et décida de régner seul sur les 2 domaines qui sont la...

PHARMACOCINETIQUE & PHARMACODYNAMIQUE

Pr GARAFFO

Adapted by TEAM HAS



SOMMAIRE

INTRODUCTION

Membranes et passage cellulaires
Grandes voies d'administration

PHARMACOCINETIQUE (PK)

- I. **A**BSORPTION
- II. **D**ISTRIBUTION
- III. **M**ETABOLISME
- IV. **E**LMINATION

INTRODUCTION

- ❖ But = effet **pharmacothérapeutique**, en dose unique ou répétées
- ❖ Adaptée au patient
- ❖ 3 étapes après l'administration :
 - **Biopharmaceutique**
 - ❑ 1) Libération : rapide ou prolongée
 - ❑ 2) Dissolution : pour traverser les membranes
 - **Pharmacocinétique**
 - **Pharmacodynamique**

MEDICAMENT = PRINCIPE ACTIF (PA) + EXCIPIENTS

MEMBRANES ET PASSAGES CELLULAIRES

A) Modalités du passage

Franchissement des membranes biologiques dépend de :

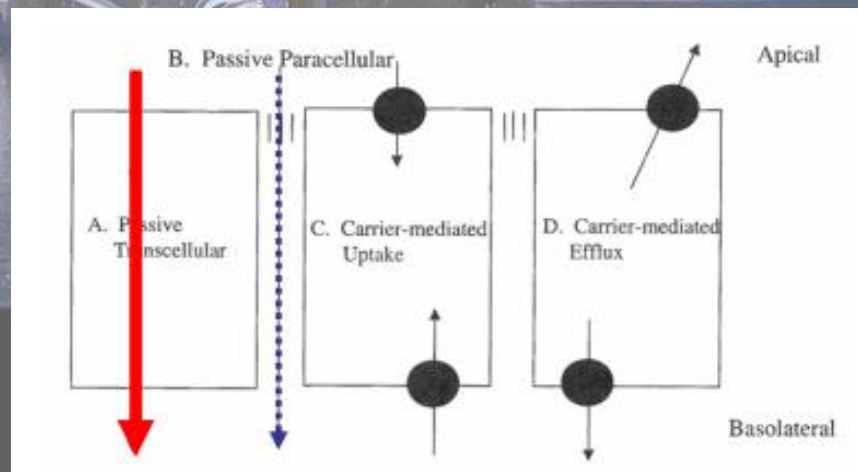
- Modalités de transfert transmembranaire (actif, passif)
- Liaison aux protéines plasmiques ou tissulaires
- Irrigation des tissus
- Propriétés physico-chimiques (PM, lipophilie, degré d'ionisation)

MEMBRANES ET PASSAGES CELLULAIRES

A) Modalités du passage

1) Passage transcellulaire

- Intervient lorsque les cellules sont **serrées** les unes contre les autres (= *tight junction*).
- Doit **traverser** les cellules, c'est à dire la membrane cytoplasmique et les autres composants cellulaires, pour se mouvoir d'un compartiment de l'organisme à un autre.

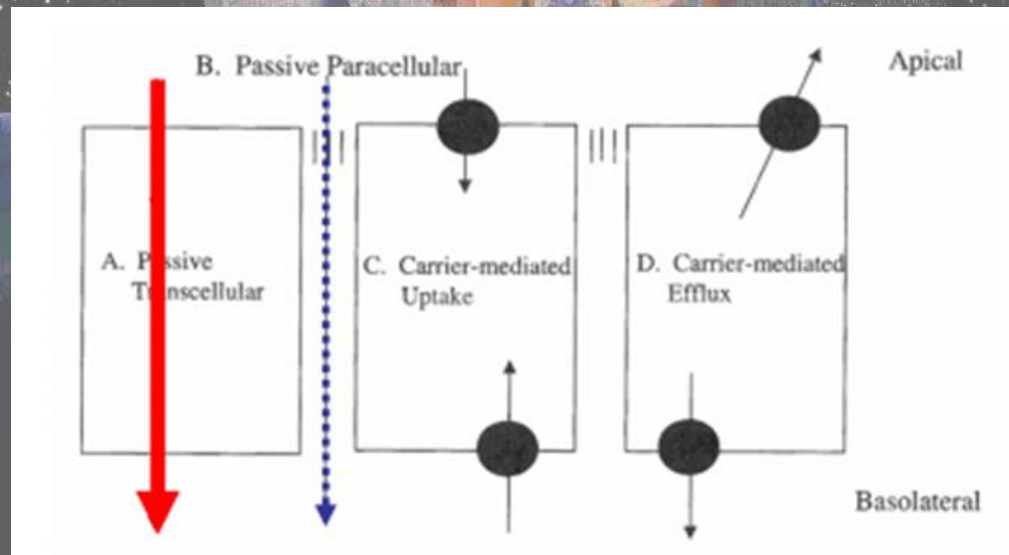


MEMBRANES ET PASSAGES CELLULAIRES

A) Modalités du passage

2) Passage paracellulaire

- Intervient lorsque les jonctions cellulaires sont **lâches** (= *gap junction*), zones également appelées « fenestrations »

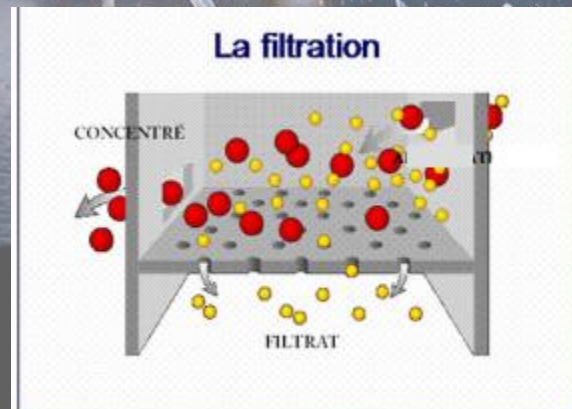


MEMBRANES ET PASSAGES CELLULAIRES

A) Modalités du passage

3) Filtre poreux = PASSIF

- Présent au niveau du **glomérule rénal**, épithéliums percés d'**orifices**.
 - Laisse passer les molécules de taille inférieure au diamètre du pore, généralement **d'un PM inférieur à 60 kDa**.
- Ne dépend que de la **taille** des molécules



MEMBRANES ET PASSAGES CELLULAIRES

B) Diffusion passive

- **Diffusion majoritaire** dans l'organisme.
- Dépend du **PM du médicament** concerné : faible PM diffusent plus facilement que ceux de haut PM.
- Ne nécessite **pas d'énergie, non saturable, sans compétition, non spécifique et selon le gradient de concentration** du médicament de part et d'autre de la membrane impliquée +++
A background image featuring a Disney castle (Cinderella Castle) inside a large, transparent dome structure, set against a starry night sky. The word "Disney" is written in its signature script at the bottom of the image.
- Principes actifs **liposolubles, non ionisés** et sous forme **libre** +++

MEMBRANES ET PASSAGES CELLULAIRES

B) Diffusion passive

Un principe actif (PA) :

- ❖ **TOUJOURS ionisé** quelque soit le pH ne diffusera **JAMAIS**
- ❖ **JAMAIS ionisé** quelque soit le pH diffusera **TOUJOURS**
- ❖ **Ionisé en fonction du pH** diffusera selon l'acidité/basicité de l'environnement

Un acide faible s'accumule dans un compartiment basique
Une base faible s'accumule dans un compartiment acide

MEMBRANES ET PASSAGES CELLULAIRES

B) Diffusion passive

- Principe de diffusion de la matière selon la loi de **Fick**, dans un milieu B contenant une molécule A de concentration donnée :

$$J = -D \cdot \frac{\Delta C_a}{\Delta x}$$

- Avec :
 - C_a : la concentration de la molécule A à un temps « t » donné
 - D : le coefficient de diffusion de A dans B (une constante)
 - x : distance entre deux points quelconques dans le milieu B
- **Vitesse** de diffusion dépend de 3 paramètres : flux net = $K_p \times S \times \Delta C$
 - **Surface d'absorption S**
 - **K_p , coefficient de perméabilité = f(taille, liposolubilité)**
 - **Gradient de concentration**

MEMBRANES ET PASSAGES CELLULAIRES

C) Diffusion active (= transport actif)

- Majoritairement le transport d'ions à travers l'organisme (Ca^{2+} , K^+ , Na^+ ...).
- **Opposée** en TOUT point à la diffusion passive +++.
- **ATP dépendant & INDEPENDANT** du gradient de concentration même **défavorable**.+++
- Transport **spécifique, saturables** ++
- Suit une cinétique enzymatique **Michaelienne** : sujette à la **saturation**, une **vitesse maximale**, à **compétitions** entre les médicaments.

MEMBRANES ET PASSAGES CELLULAIRES

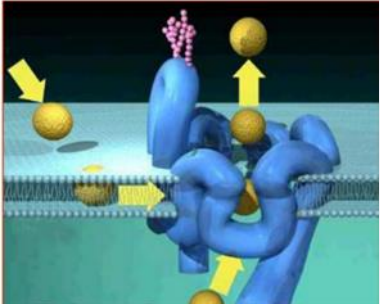
C) Diffusion active (= transport actif)

- La **localisation** des transporteurs sur la cellule va influencer leur fonction :
 - Pôle **basolatéral** : extraction du médicament (généralement extraction depuis la lumière intestinale) = rôle **d'influx**.
 - Pôle **apical** : sécrétion du médicament dans la lumière du milieu environnant = rôle **d'efflux**.
- Les transporteurs sont généralement localisés au niveau des **entérocytes** (limitent l'absorption), des **tubules rénaux** (favorisent la sécrétion) et de la **barrière hémato-encéphalique (BHE)** (meilleure protection des sites).

MEMBRANES ET PASSAGES CELLULAIRES

C) Diffusion active (= transport actif)

SLC (Solute Carrier)	ABC (ATP-Binding Cassette)
Pôle basolatéral (= influx)	Pôle apical (= efflux)
OAT / OCT (Organic Anion/Cation Transporter)	P-gP / MRP (MultiResistanceProtein)



- L'action de certains médicaments va **moduler** l'activité de ces transporteurs.

- Exemple de problèmes de **résistance** rencontrés dans certaines chimiothérapies avec l'expression des **P-gP** → sortie du médicament de la cellule et baisse de l'effet du traitement.

MEMBRANES ET PASSAGES CELLULAIRES

E) Barrière hémato-encéphalique (BHE)

- Constituée de jonctions cellulaires **serrées** (= *tight junction*).
- Présente de **nombreux transporteurs** (OAT, P-gP, MRP) = protection des tissus nerveux centraux.
- Peut **nuire à la prise d'un traitement**.
- Son altération par **des états pathologiques** (cancers, **méningites inflammatoires**) favorise le passage du médicament et peut provoquer l'apparition **d'effets secondaires** indésirables (toxicité par surdosage).

+++

MEMBRANES ET PASSAGES CELLULAIRES

D) Diffusion facilitée

- Concerne le transport de molécules **simples** comme les AA, le glucose, la DOPA (précurseur de la dopamine).
- Suit le **gradient** de concentration mais nécessite des **transporteurs** spécifiques saturables +++

La diffusion facilitée

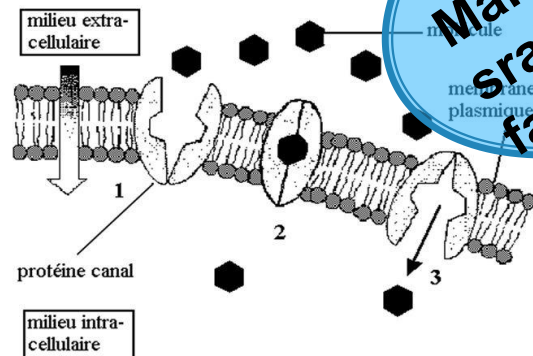


Schéma explicatif représentant la diffusion facilitée

Mais non tkt le srab ça va le faire !

Pluto, je dois m'inquiéter pour la suite ?



MEMBRANES ET PASSAGES CELLULAIRES

E) Barrière hémato-encéphalique (BHE)

- Constituée de jonctions cellulaires **serrées** (= tight junction).
- Présente de **nombreux** transporteurs (OAT, P-gP, MRP) jouant un rôle fondamental dans la protection des tissus nerveux centraux.
- Son rôle de protection peut **nuire** à la prise d'un traitement.
- Son altération par des états pathologiques (cancers, **méningites inflammatoires**) favorise le passage du médicament et peut provoquer l'apparition **d'effets secondaires** indésirables (toxicité par surdosage).

+++

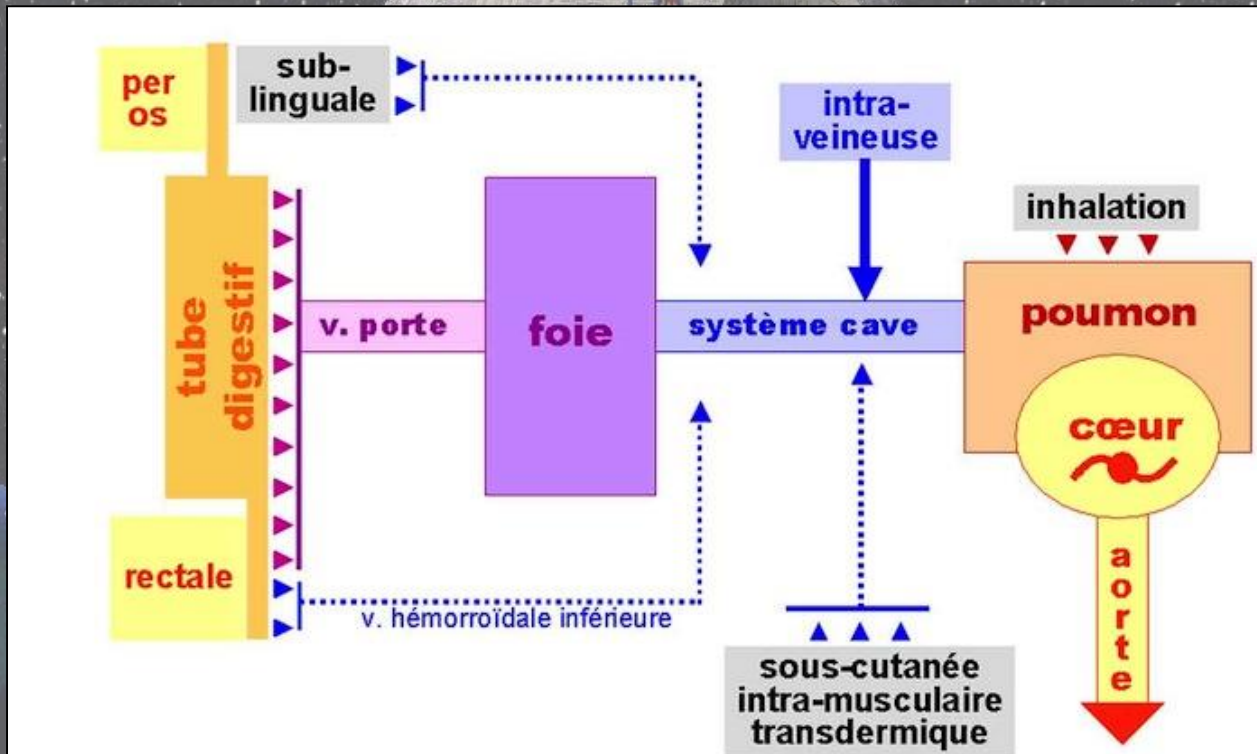


GRANDES VOIES D'ADMINISTRATION

- La détermination d'une voie d'administration pour un traitement joue un rôle fondamental dans **l'absorption** des médicaments.
- L'absorption caractérise l'étape du passage du médicament de son **site d'administration** à la circulation **générale**. +++
- Deux grandes catégories de voies d'administration :
 - la voie **entérale**
 - les voies **parentérales**.
- **L'étape d'absorption ne concerne pas la voie intraveineuse**

GRANDES VOIES D'ADMINISTRATION

A) Voie orale



GRANDES VOIES D'ADMINISTRATION

A) Voie orale

- **Principale** voie d'administration de médicaments.
- Emprunte le **tractus digestif** (
 - Base faible plutôt résorbée dans le **duodénum** / intestin
 - Acide faible plutôt résorbée dans **l'estomac** (action rapide)
- Principe actif **solubilisé** dans l'estomac ou l'intestin selon son degré d'ionisation et ses caractères chimiques

GRANDES VOIES D'ADMINISTRATION

A) Voie orale

Avantages	Inconvénients
Facilité d'emploi	<u>Irritation</u> du tractus digestif
Bonne observance du traitement	<i>Contre indiquée</i> si syndrome de malabsorption intestinale
Voie généralement préférée par le patient	Impossible si patient dans le coma (juuuuuuuuuure)
Effet systémique ou effet local	Latence entre ingestion et effet
Coûts amoindris	Non adaptée pour <u>l'urgence</u>
	Formulation organoleptique parfois désagréable

GRANDES VOIES D'ADMINISTRATION

A) Voie orale

EFFET DE PREMIER PASSAGE HÉPATIQUE (EPPH) +++

Perte de médicament avant son arrivée dans la circulation générale, dès son premier contact avec l'organe responsable de la biotransforma° ou des processus de sécrétion (entérocytes, bile)

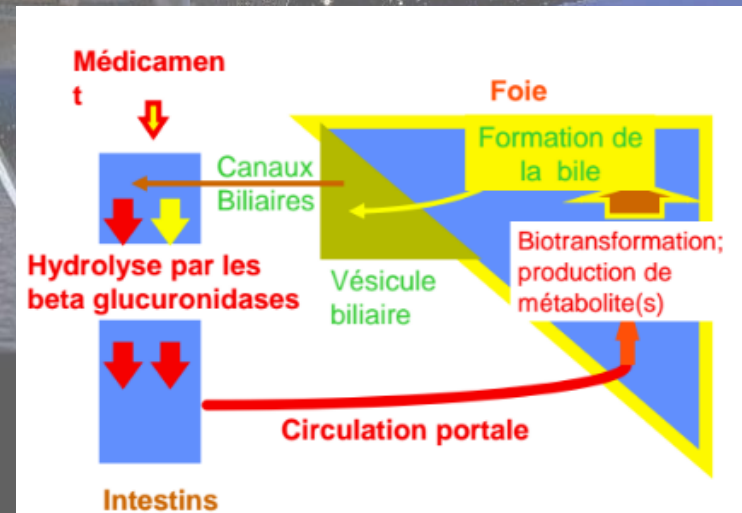
- **Maximal** pour la voie **orale**
 - Réduit par voie sublinguale (*Accès direct veine cave supérieure, pas d'EPH*)
 - Mécanisme pouvant être **activateur +++**
- ✓ Mais généralement transforme les médicaments actifs en **métabolites inactifs, ou toxiques...**

GRANDES VOIES D'ADMINISTRATION

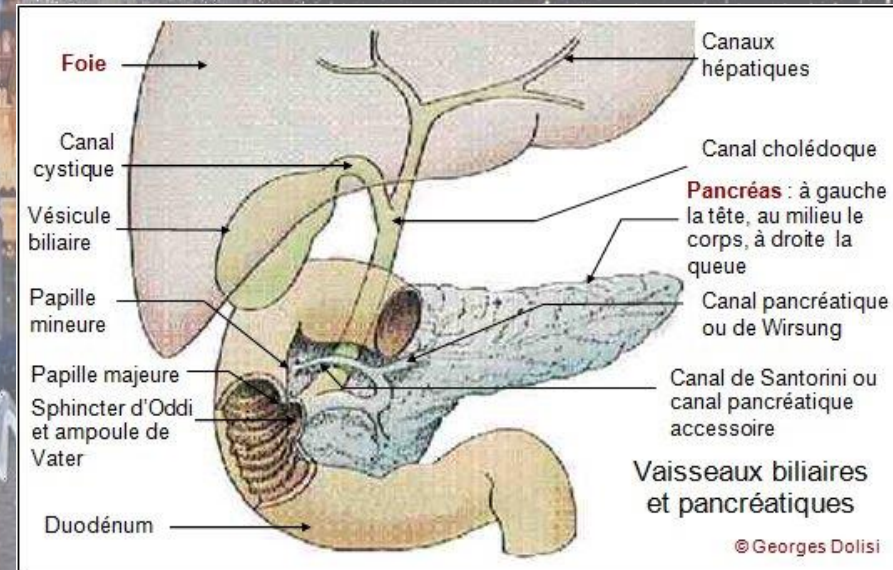
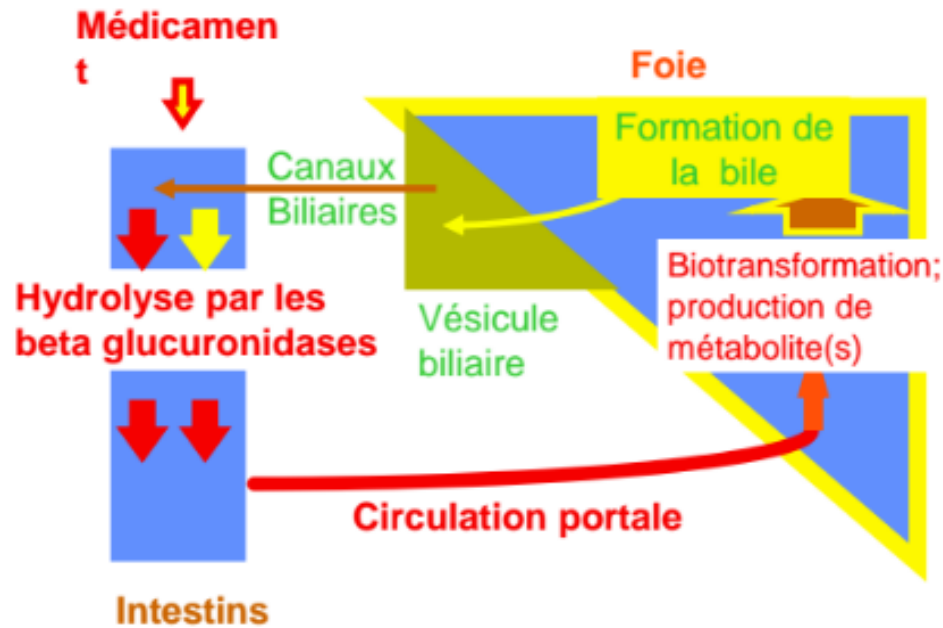
A) Voie orale

EFFET DE PREMIER PASSAGE HÉPATIQUE (EPPH) +++

- Conséquences de l'EPP
 - **Baisse de la biodisponibilité** d'un médicament (= quantité de médicament qui rejoint la circulation générale plus faible que la quantité administrée)
 - Si EPP trop important = voie orale inutilisable → nécessité de passer par IV, IM, SC ...
 - Nécessaire à **l'activation de « pro-drug » +++++**



A) Voie orale



GRANDES VOIES D'ADMINISTRATION

B) Voies parentérales

- Voies indiquées si l'absorption intestinale du patient est insuffisante voire **nulle** ou si les PA sont **détruits** dans le TD lors d'une administration orale (insuline, héparines...)
- Présentent des inconvénients :
 - **Douleur** plus ou moins importante
 - **Risque septique** (= risque infectieux) majoré +++

The background of the slide features a composite image. At the top, a large, glowing globe is visible. Below it, a Disney castle is illuminated against a dark, starry night sky. In the foreground, the word "Disney" is written in its signature script font, appearing to be reflected in water. The overall scene is a classic Disney-themed landscape.

GRANDES VOIES D'ADMINISTRATION

B) Voies parentérales

1) Voie intraveineuse (IV) +++

- Voie extrêmement importante si **urgence** vis à vis du patient ++
- Dosage médicamenteux extrêmement **précis**, 100% de la dose administrée rejoint la circulation systémique (= **biodisponibilité de 100%**) +++++
- Doses injectables **faibles** (~ 1 à 5 ml), les injections doivent être **lentes** pour éviter un surdosage soudain ou l'éventuelle précipitation de la solution (risque **d'embolies**)
- **Adaptée à l'urgence** +++++

GRANDES VOIES D'ADMINISTRATION

B) Voies parentérales

2) Voie intramusculaire (IM) +++

- Injections réalisées sur de **grands sites** (deltoïdes postérieurs, fessiers) pour éviter une lésion nerveuse ++
- Contraction musculaire → **augmente l'absorption** du médicament et favorise son passage dans la circulation générale
→ ne convient PAS au patient alité ++
- Doses injectables plus importantes que pour l'IV.

3) Voie sous-cutanée (SC) +++

- Facilité d'emploi (stylo d'insuline pour patients diabétiques)

GRANDES VOIES D'ADMINISTRATION

B) Voies parentérales

4) Sub-linguale

- Shunt du TD par le système cave supérieur et redistribution systémique
- Surface d'absorption **restreinte**; administration de petites quantités de médicaments
- **AUCUN EPP ++++**
- Indiquée si **urgence** (angine de poitrine par exemple)

GRANDES VOIES D'ADMINISTRATION

B) Voies parentérales

5) Voie rectale

- **Shunt** du TD par le système **hémorroïdal inférieur** et redistribution systémique.
- Permet de contourner le foie et ainsi **baissér l'EPPH +++**
- Absorption rectale **aléatoire** et mal contrôlée.
- Effet **local** ou **systémique +++**

A stylized illustration of a Disney castle with a large dome, set against a starry night sky. The castle is reflected in a body of water in the foreground. The word "Disney" is written in its signature script font, also reflected in the water.

GRANDES VOIES D'ADMINISTRATION

B) Voies parentérales

6) Voie transdermique / percutanée

- **Aucun EPPH +++**
- Absorption augmentée si pathologie ou lésion du derme
- Possibilité d'un effet systémique = **possibilité d'intoxication ou surdosage**
- **Vigilance** extrême pour les enfants ainsi que les nourrissons à cause de leur peau très fine.
- Indiquée pour l'administration d'œstrogènes ou de morphiniques (fentanyl)

GRANDES VOIES D'ADMINISTRATION

B) Voies parentérales

7) Voie nasale

- **Action locale** (décongestion nasale) *ou systémique* (migraines).

8) Voie oculaire / ophtalmique

- **Action locale +++** (collyres) *mais risque de propagation systémique* (anti-inflammatoires).

9) Voie pulmonaire

- Principalement utilisée en **anesthésiologie** (**N₂O pour les intimes** 😊) et en **pneumologie**.

→ plus la particule est fine, plus l'action du médicament est poussée dans l'arbre bronchique

GRANDES VOIES D'ADMINISTRATION

B) Voies parentérales

10) Autres

- Vaginale (capsules, ovules)
- Utérine (stérilets)
- Sous-arachnoïdienne (antibiothérapies pour méningites)
- Péridurale (anesthésie du petit bassin)
- Intra-artérielle (artériographie)



PHARMACOCINETIQUE

- ▶ Devenir du mdc dans l'organisme = effets de l'organisme sur le mdc
- ▶ *On étudie :*
 - ▶ Evolution des C° au cours du temps
 - ▶ Processus physiologiques impliqués
 - ▶ Situations modifiant les concentrations du mdc
 - ▶ Relation dose-concentration +++
- ▶ **OBJECTIF ULTIME : détermination des modalités d'administration du mdc chez le sujet traité +++**

•
4 étapes = **ADME**

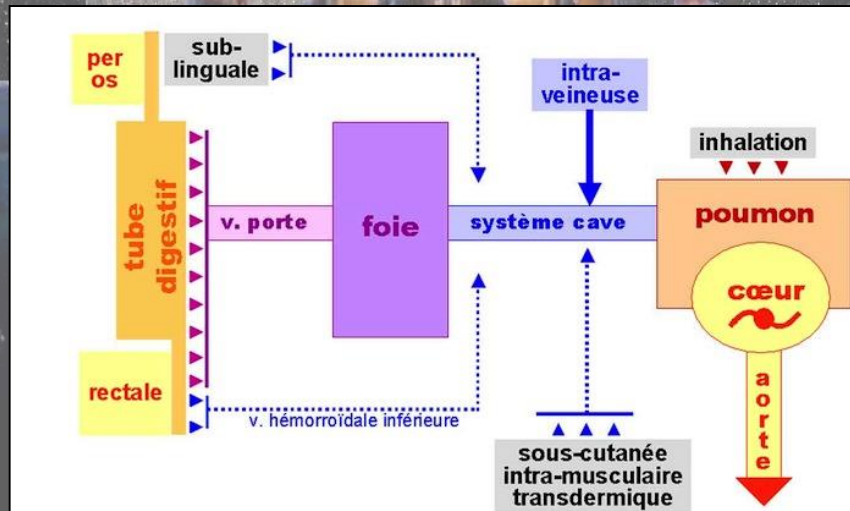
- Absorption
- Distribution
- Métabolisation
- Elimination

• Etapes **CONCOMITANTES** +++

SA C 1 POR TAN

I. ABSORPTION

- L'absorption correspond au passage du médicament de son site d'administration à la circulation générale +++++
- Concerne toutes les **voies d'administration** SAUF la voie intraveineuse (IV) (médicament directement retrouvé dans la circulation générale).
- **Caractérisée par la biodisponibilité !**



I. ABSORPTION

- **Caractérisée par la biodisponibilité**

On retrouve dans la phase d'absorption toutes les voies d'administration que l'on a vu précédemment +++++

The Disney logo is rendered in a glowing, metallic, 3D style. It is positioned in the foreground, appearing to float above a body of water that reflects the castle and the night sky. The logo is centered horizontally and partially overlaps the bottom of the castle image.

I. ABSORPTION

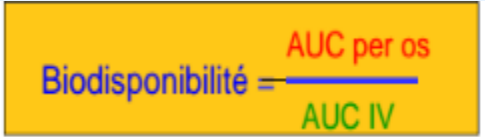
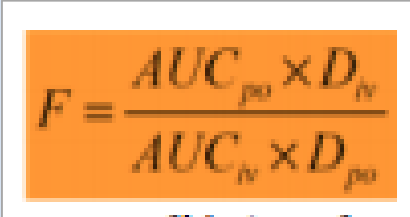
A) Absorption digestive

Est influencée par les propriétés :

- ❖ Du médicament : physico-chimiques (PM, degré d'ionisation/pH, taille, hydro/liposolubilité)
- ❖ De la membrane biologique : surface, perméabilité, vascularisation (grêle > duodénum > estomac)
- ❖ Galéniques du médicaments : dégradation des polypeptides (insuline), formes gastro-résistantes, substrat de transporteur du TD...
- ❖ Du patient : pH digestif, motilité intestinale, prise associée de mdcs (pansements digestifs), vomissements...

I. ABSORPTION

B) BIODISPONIBILITES ET BIOEQUIVALENCE (*important en UE14*)

Biodisponibilité+++	Biodisponibilité absolue	Biodisponibilité relative
<p>Quantité de PA arrivant dans le compartiment central par rapport à celle administrée ap. administra° extravasculaire</p>	<p>Comparaison d'une voie d'administration par rapport la voie IV IV = voie de référence +++ (vue après)</p>	<p>Référence = voie d'administration autre que la voie IV (car non dispo ou inexistante) <i>Ex : Comparaison avec une voie + ancienne...</i></p>
<p>FRACTION de la dose atteignant la CG et la VITESSE avec laquelle elle l'atteint</p> <p>Elle est notée F !</p>	 $\text{Biodisponibilité} = \frac{\text{AUC per os}}{\text{AUC IV}}$	<p>On l'appelle F' (si les doses sont différentes, Dose = facteur correctif)</p>  $F = \frac{\text{AUC}_{po} \times D_{IV}}{\text{AUC}_{IV} \times D_{po}}$

I. ABSORPTION

) BIODISPONIBILITES ET BIOEQUIVALENCE

Bio équivalence	Biodisponibilité
Utilisée pour attribuer le titre de générique	Mesurer la quantité de PA disponible dans la CG
Pour un même dose de PA = même exposition = même efficacité = même tolérance +++ (et même toxicité!)	
Critères : AUC Tmac Cmax	Critère : AUC

II. DISTRIBUTION

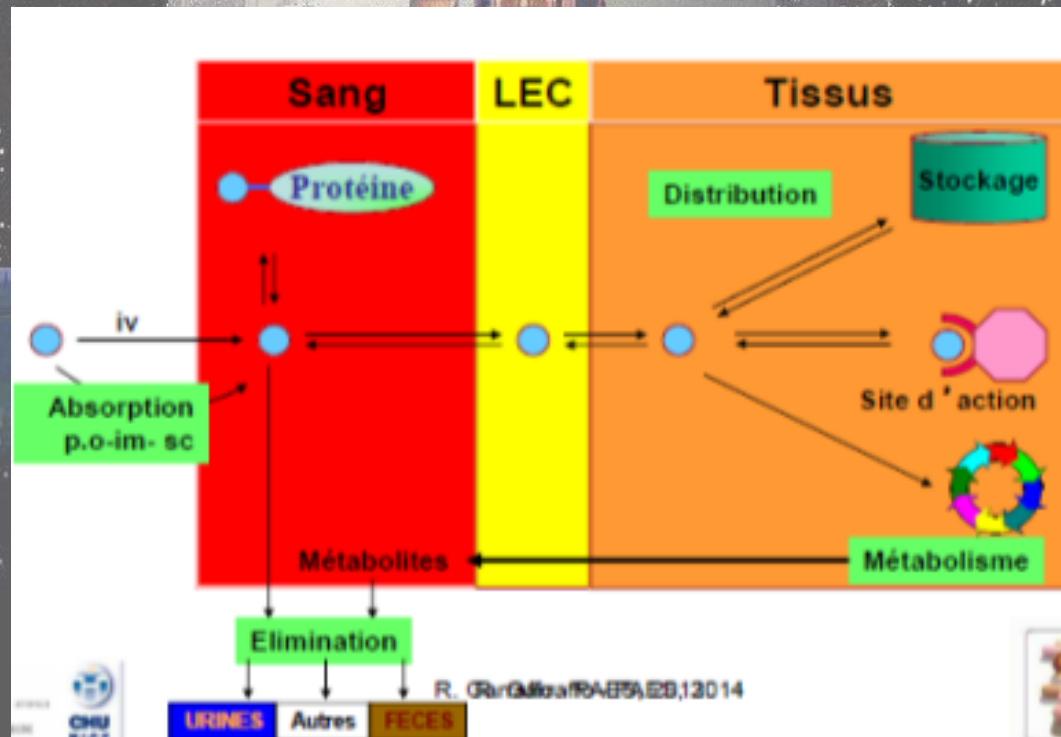
- ▶ Passage (réversible) des mdcs dans les tissus
- ▶ Caractérisée par : Volume de distribution (Vd)
+++ = capacité des mdcs à diffuser dans l'organisme
- ▶ Déterminée essentiellement par la dissolution dans les graisses et la liaison aux protéines
- ▶ Dépend de :
 - Passage transmembranaire
 - Perfusion tissulaire
 - Fixation +/- réversible aux macromolécules

Intérêt de la distribution ?

Influence :

- Rapidité d'action
- Demi-vie d'élimination
- Rémanence (toxicité de certains mdcs)

2 étapes : distribution sanguine & distribution tissulaire



A) DISTRIBUTION SANGUINE

2 formes dans le sang pour le médicament ! :

FORME LIEE	FORME NON LIEE = FRACTION LIBRE
Liée aux prot plasmatques ou éléments figurés du sang	Hydrosoluble
Non diffusible : libérée progressivement	Diffusible
Non éliminable	Éliminable
Saturable	Non Saturable
PAS d'action pharmaco = RESERVE de mdc ++	Action pharmacologique ++
En équilibre dynamique	
Loi d'action des masses	

Forme liée → Cinétique de la liaison

▶ Liaison réversible

- dépend de la loi d'action des masses
- De k_a & k_d

▶ Liaison irréversible

- $K_d = 0$

$$K = \frac{[\text{fraction liée}]}{[\text{fraction libre}] [\text{protéine libre}]} = \frac{k_a}{k_d}$$

+ K est important,
+ la liaison va être stable

Fraction libre = $f_u = 1 - f_e$

f = médicament fixé /
médicament total = fraction liée

Quelles sont les protéines concernées dans les liaisons ?

- ❖ Albumine +++ = + fréquente + spécifique
- ❖ - fréquentes et – spécifiques : alpha-1-glycoprotéine, gammaglobulines et lipoprotéines

Caractéristiques de la liaison :

- Rapides (en général)
- Réversible (majoritairement)
- Spécificité variable
- Possiblement saturable → compétition → interactions +++



B) DISTRIBUTION TISSULAIRE

Fixation spécifique	Fixation non spécifique
Protéines tissulaires, rc, enzymes	Dans un tissu non ciblé, sans récepteurs : TOXICITE OU ACCUMULATION

Facteurs influençant la diffusion de la fraction libre :

- ✓ Affinité aux protéines
- ✓ Irrigation des organes
- ✓ Caractéristiques du PA
- ✓ Structure des barrière tissulaires

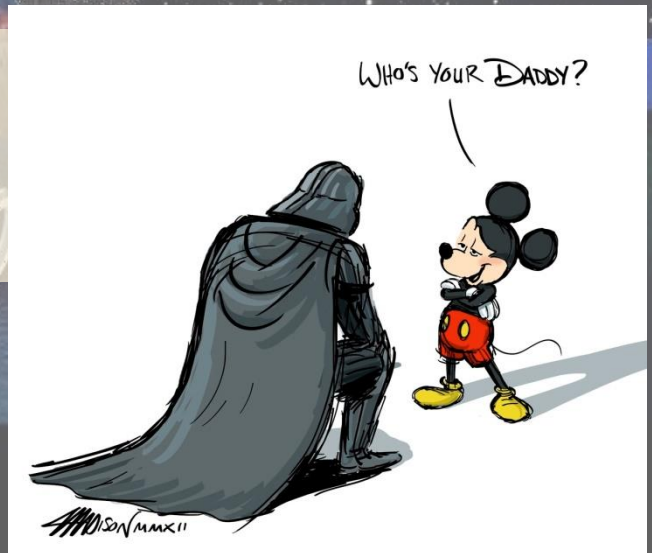


1) Distribution ou élimination Restrictive/Non restrictive

RESTRICTIVE	NON RESTRICTIVE
Affinité des protéines tissulaires > protéines plasmatiques	Affinité des protéines tissulaires < protéines plasmatiques
Ex : propranolol B-bloquant (foie)	Ex : acide valproïque anti-épileptique

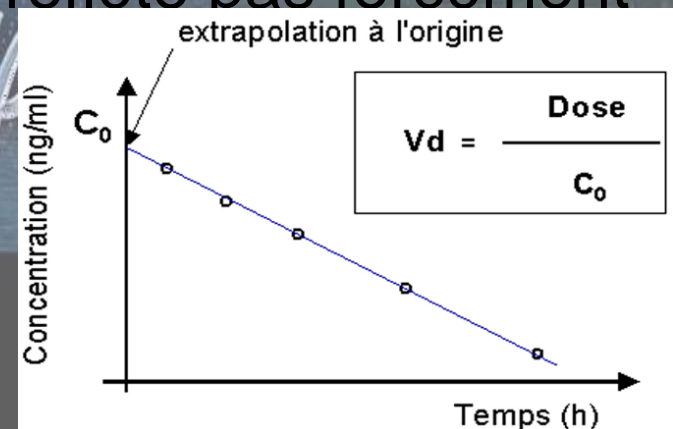
2) Risques d'interactions médicamenteuses

- Risque modéré
- Déplacement des PA



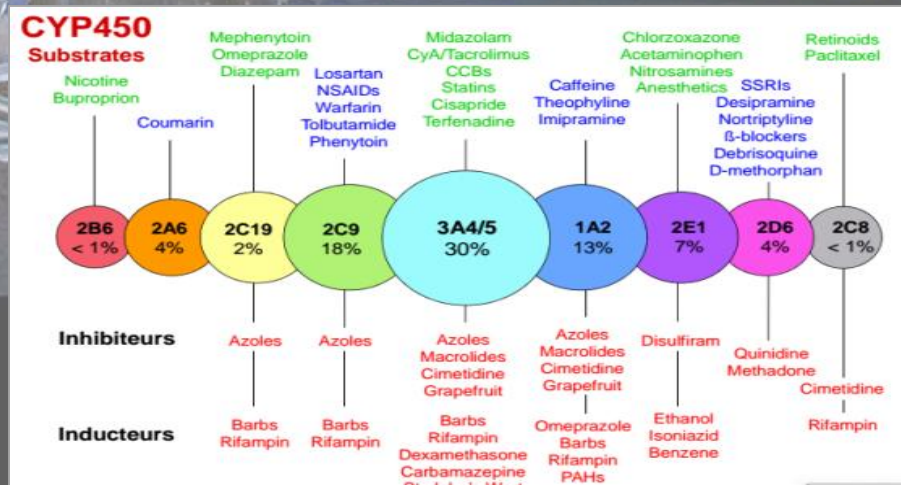
C) VOLUME DE DISTRIBUTION

- ▶ volume **hypothétique** dans lequel devrait être dissous le mdc pour être partout à la même concentration que dans le plasma
- ▶ En L ou en L/kg
- ▶ Calcul : par analyse graphique ($V_d = D/C_0$) ou par résolution d'équation ($V_d = Cl/k_e$)
- ▶ Qualifié d'**APPARENT** ++ car ne reflète pas forcément la réalité :
 - Soit **volume physique**
 - Soit **immense**



III. METABOLISME

- ▶ Ensemble des biotransformations que le mdc va subir dans l'organisme visant à le rendre + hydrosoluble et à l'éliminer
- ▶ Phase I et/ou Phase II → si les 2 on a Phase I PUIS Phase II +++
- ▶ Importance des cytochromes P450 et de ses iso-enzymes surtout 3A4/5



■ Intensité du métabolisme

Chaque métabolite peut avoir un profil PK spécifique +++

■ Nature de métabolites formés

- Actifs
- Inactif
- Toxique

■ Voies enzymatiques impliquées

- Facteurs génétiques ?
- Interactions médicamenteuses ?



A) INDUCTION & INHIBITION ENZYMATIQUE

1) **INDUCTION** : augmente la quantité d'enzymes participant au métabolisme d'un mdc

- Administration d'un médicament B inducteur pour le mdc A
- Augmente la C° en enzymes/CYP450 métabolisant A
- **C° en A diminue**, ses métabolites augmentent
- Efficacité clinique diminue +++

EXCEPTION : LES PRO DRUGS ! +++

2) **INHIBITION** : diminue la quantité d'enzymes participant au métabolisme d'un mdc

- Augmente la C° en médicament A
- CAR diminue la C° en enzymes/CYP450 métabolisant A
- Efficacité clinique augmente MAIS aussi sa potentielle toxicité et/ou EI +++

C) POLYMORPHISME GENETIQUE / PHARMACOGENETIQUE

Variation interindividuelle de la quantité de cytochromes selon le patrimoine génétique. On va avoir des métaboliseurs

❖ **Lents** : risque de toxicité si dose trop importante

Ex : sujets déficients en CYP2D6 ne peuvent pas métaboliser la codéine

❖ **Intermédiaires**

❖ **Rapides** : augmentation des doses car élimination trop rapide

✓ **Ultra-rapides**

IV. ELIMINATION

- ▶ Disparition du mdc de l'organisme, sous forme de métabolite ou initiale
- ▶ Différentes voies d'élimination :
 - **Rénale ++++ = voie urinaire = pipi**
 - **Hépatique ++ : excrétion biliaire**
 - *Par l'air exhalé, par la sueurs... (faibles !)*
- **2 GRANDS PARAMETRES** pour la caractériser :
 - **CLAIRANCE (+ souvent rénale)**
 - **DEMI-VIE D'ELIMINATION DU MDC**

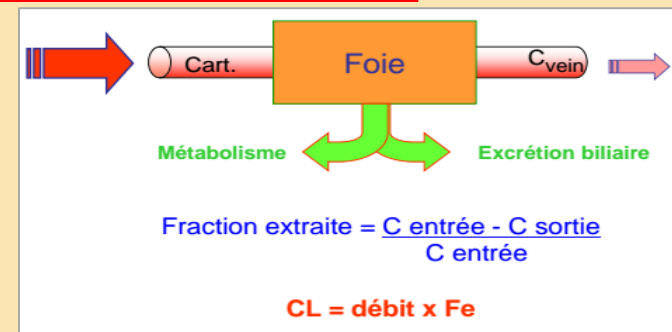
A) LA CLAIRANCE, CHOIX DE LA DOSE

Capacité de l'organisme à épurer le médicament

- ▶ Exprimée en mL/min (L/h)
- ▶ Calcul de la clairance après injection IV :
 - ▶ $CL = DOSE / [AUC]$
- ▶ Calcul après injection per os :
- ▶ $CI = DOSE \times F / AUC$

Clairance systémique

- ▶ Exprimée en mL/min (L/h)
- ▶ Dépend du débit sanguin Q et coefficient d'extraction E



Clairance par organe

ELIMINATION HEPATIQUE

- ▶ 1) Excrétion biliaire
- ▶ Effet du cycle entéro-hépatique
- ▶ **GROSSES** molécules ou métabolites **IONISEES** et/ou **CONJUGUEES**, *endogènes (bilirubine) ou non*
- ▶ Transporteurs membranaires (Pgp, OATP...)
- ▶ 2) Clairance intrinsèque : reflet de la capacité des hépatocytes à éliminer une substance en dehors de toute influence du débit sanguin hépatique
- ▶ Dépend de la taille du foie, de l'activité enzymatique, de E et du coefficient de partage de la substance x

3) Clairance hépatique : cl_{QH} , clairance intrinsèque, de la fraction libre f_u

Médicaments avec un coefficient d'extraction	$E > 0,7$	$0,7 > E > 0,3$	$E < 0,3$
La clairance/élimination hépatique dépend :	UNIQUEMENT du débit sanguin hépatique = facteur limitant	Des 3 paramètres. Clairance modérée	De la fraction libre De la clairance intrinsèque Indépendante du débit

ELIMINATION RENALE +++

▶ Principal organe d'élimination

▶ 3 étapes :

▶ Filtration glomérulaire

- Passage libre si PM < 65kDa & mdc non lié
- Processus OBLIGATOIRE +++
- Endothélium fenêtré du glomérule

▶ Réabsorption tubulaire (retour vers le sang)

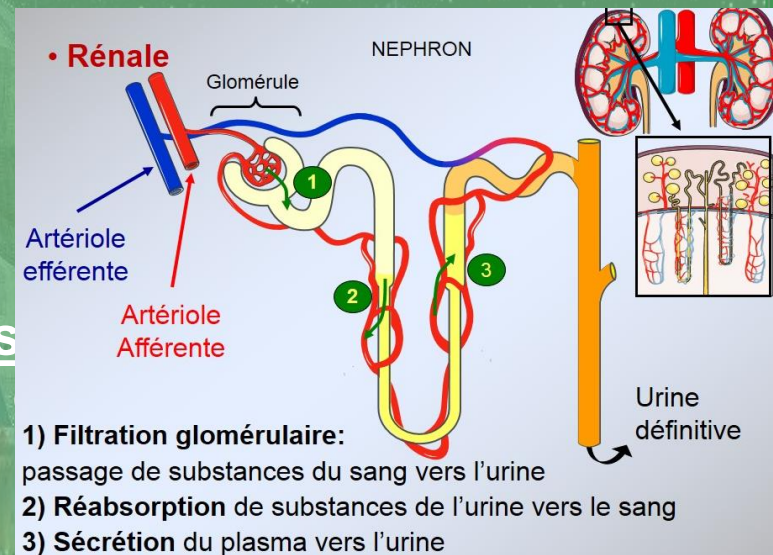
- NON obligatoire , concerne nt les molécules
- Diffusion passive
- Retarde l'élimination +++

▶ Sécrétion tubulaire

- NON obligatoire, concernent les molécules non filtrées ni réabsorbées
- Transport ACTIF ++++ → Risques d'interactions médicamenteuses !

Si l'élimination rénale est prépondérante , faire attention à :

- Fonctionnement du rein (vieillesse...)
- Mdc interférants
- Modification de la fraction libre



POSOLOGIE A ADAPTER

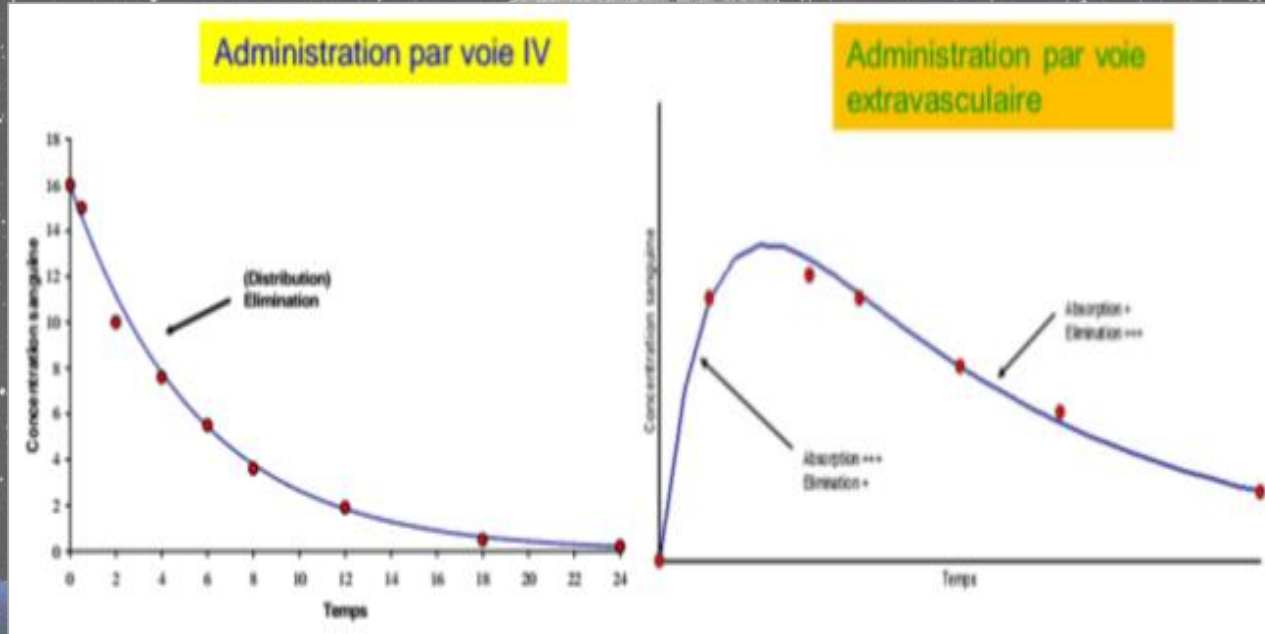
B. DEMI-VIE D'ELIMINATION, CHOIX DU RYTHME D'ADMINISTRATION

- ▶ Temps qu'il faut à l'organisme pour **diminuer de moitié** les concentrations d'une substance : $T_{1/2}$
- ▶ Durée de persistance, affectée par les modifications de clairance
- ▶ Calcul :
 - Résolution d'équation (système mono ou bi compartimental)
 - Par analyse graphique (concentration en fonction du temps)

V. ASPECTS QUANTITATIFS DE LA PK

- ▶ Paramètres PK déterminés expérimentalement par mesure des concentrations en mdc au cours du temps
- ▶ Principaux paramètres PK :
 - Aire sous la courbe
 - C max
 - T max
 - Demi-vie
 - Concentration résiduelle C

A) COURBES EXPERIMENTALES

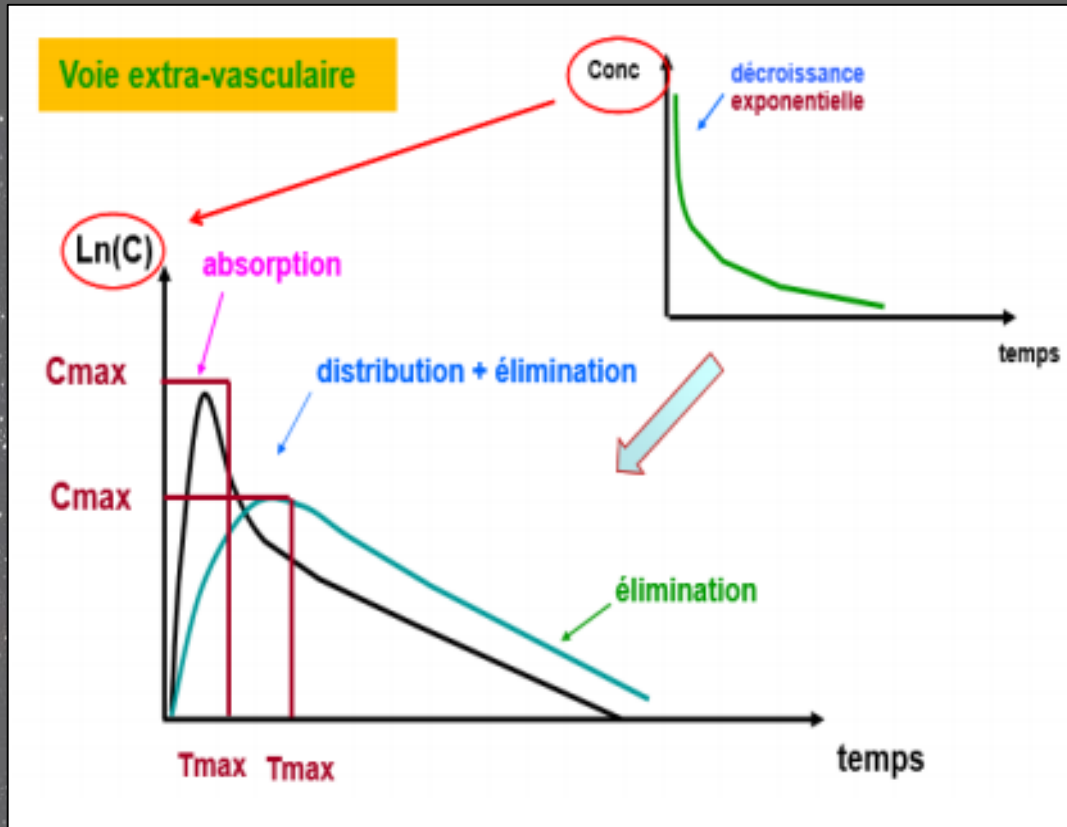


Courbe d'administration par voie IV

On a d'emblée la concentration maximale et puis ensuite il y a l'élimination progressive

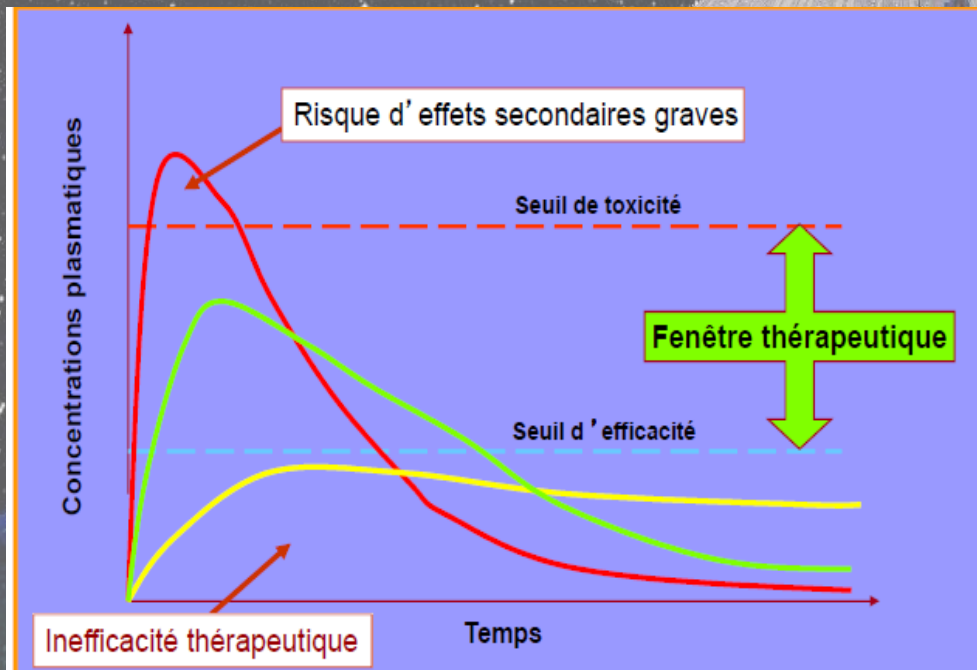
Courbe d'administration par autres voies que IV

On a une augmentation progressive = étape d'absorption du mdc puis une diminution = élimination progressive



- ❖ *Changement du profil de la courbe en axe semi-logarithmique sans changer les caractéristiques → facilite le calcul* >>>

B) ZONE THERAPEUTIQUE



- ▶ 2 seuils
- ▶ 3 zones
- ▶ Zone d'inefficacité
- ▶ Fenêtre thérapeutique
- ▶ Zone de risques d'effets secondaires grave

C) NOTION D'ETAT D'EQUILIBRE

- ▶ Pendant la perfusion :
- ▶ L'état d'équilibre (97%) est atteint au bout de 5 demi-vies
- ▶ l'élimination totale au bout de 7 demi-vies.
- ▶ Dose de charge ($\equiv \underline{Vd} \times C_{ss}$) ++ (concourse l'an dernier)
 - Éviter les pertes de mdc trop importante
 - Évite le sous dosage
 - Evite la résistance

The Disney logo is centered at the bottom of the slide, rendered in its classic script font. The background of the slide features a night scene of Cinderella Castle with a large, glowing dome in the foreground, all set against a starry night sky.

D) OBJECTIFS DU SUIVI THERAPEUTIQUE

- ▶ Prévenir la **toxicité**
- ▶ **Optimiser** la réponse thérapeutique
- ▶ Détecter et gérer les **changements d'ordre pharmacocinétique**
- ▶ S'assurer de la **bonne observance** du patient
- ▶ Prérequis pour un suivi thérapeutique pharmacologique :
 - D'ordre **pharmacologique**
 - D'ordre **clinique**
 - D'ordre **analytique**

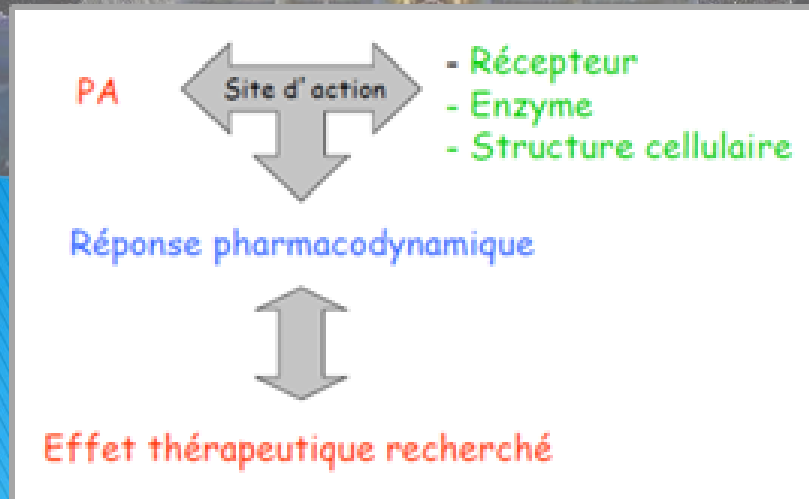
SYNTHESE DE LA PK (youpiii)

- ▶ Décrire l'évolution des concentrations du médicament
- ▶ Comprendre les phénomènes sous-jacents (ADME)
- ▶ Anticiper les modifications en fonction des caractéristiques individuelles
- ▶ • Établir la posologie:
 - Standard
 - Populations / situations particulières

PHARMACODYNAMIE

= Effet des médicaments sur leurs cibles et donc sur l'organisme

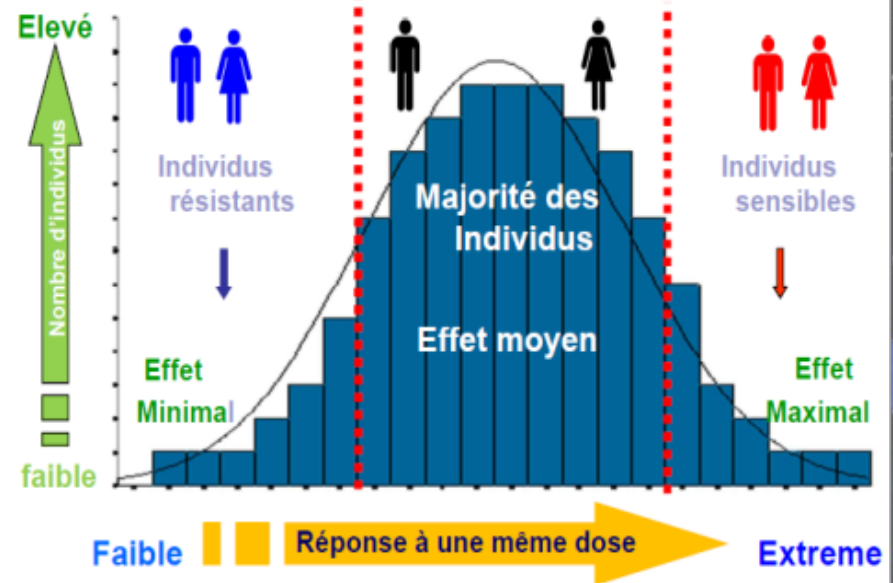
Etude de la relation DOSE-
CONCENTRATION-EFFET



1 même dose = Plusieurs réponses

- ▶ Variabilité interindividuelle
- ▶ 3 types d'individus

Etude Dose-Response dans une population



Fonctionnement : **concept clé**

serrure +++

2 types d'action :

ACTION AGONISTE

Patient souffrant d'hypotension (TA faible) → on lui donne un mdc stimulant la TA donc on ↑ le phénomène physio !

→ Ex : hormones, corticoïdes

ACTION ANTAGONISTE

• Patient souffrant d'hypertension (TA trop forte) → on lui donne un mdc qui devra ↓ la TA donc qui ↓ le phénomène physio

Ex : anti-histaminiques, β-bloquants..

II. DIFFERENTS TYPES DE RC

A) INTERACTION MDC-RC

- ❖ Différents types de Rc
- ❖ Caractéristiques de la liaison
- ❖ Etudiée grâce à : courbe dose-réponse, agonistes-antagonistes, sélectivité, variabilité de la réponse PD, notion de marge thérapeutique....

B) DIFFERENTS TYPES DE RC

- ▶ **Rc = protéines membranaires ou intracellulaires**
 - Liaison → Amplification → Effecteur → Réponse
 - Noms des Rc = souvent ligand usuel (Rc β -adrénergiques, dopaminergiques...)
- ▶ **Rc transmembranaires :**
 - Activité canal ionique (rc à l'Ach)
 - Couplés aux prot G #biocell (Rc adrénérique)
 - Couplés à une enzyme (Rc de l'insuline)
- ▶ **Rc nucléaires = fixation sur ADN → modification synthèse des protéines**
 - Exemples : hormones thyroïdiennes, stéroïdiennes

III. LIAISON MDC-RC

A) LIAISON SPECIFIQUE et NON SPECIFIQUE

- ✓ Forte affinité
 - ✓ Effet biologique
 - ✓ Liaison saturable
- = Spécifique

- ✓ Faible affinité
 - ✓ PAS d'effet biologique
 - ✓ Liaison NON saturable
 - ✓ Liaison sur d'autres sites que le récepteur avec une faible affinité (ex : albumine)
- = NON Spécifique



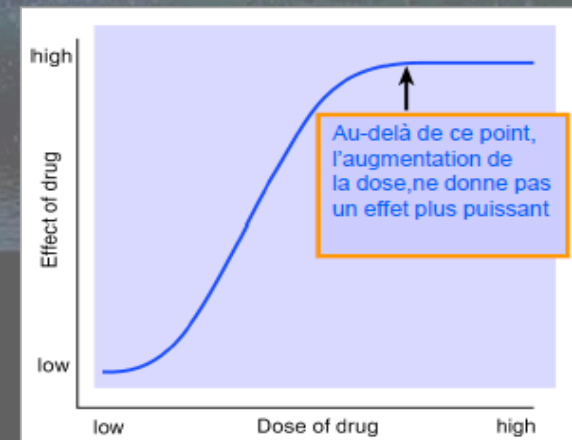
B) CONSTANTE DE DISSOCIATION K_D

- ▶ = C'est la *concentration en ligand pour obtenir 50% de l'occupation des récepteurs +++ !*
- ▶ *Plus K_D est faible, plus l'affinité du récepteur est importante !*

C) COURBE DOSE-REPONSE (= Dose-effet ou Dose Action)

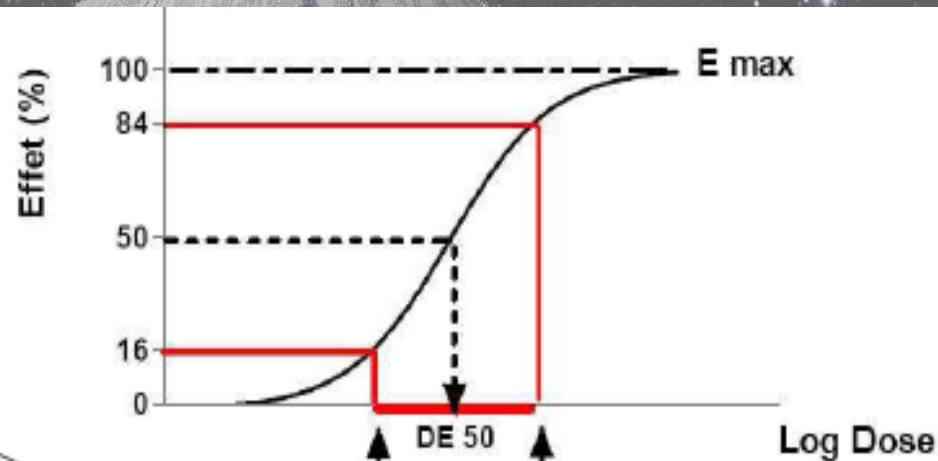
- Efficacité variable selon :
 - *Site d'action*
 - *Affinité pour les récepteurs*

EFFICACITE <----> SA TOXICITE ++



Prévoir la relation entre

- posologie et effet thérapeutique
- posologie et effets indésirables



Dose seuil : dose à partir de laquelle un effet apparaît

Dose seuil Dose à partir de laquelle l'effet maximal est atteint

Zone de relation linéaire dose-réponse

Zone des doses efficaces :

- augmentation proportionnelle de l'effet pharmacologique avec la dose
- pente de la courbe → maniabilité du médicament

1) Notion d'agoniste

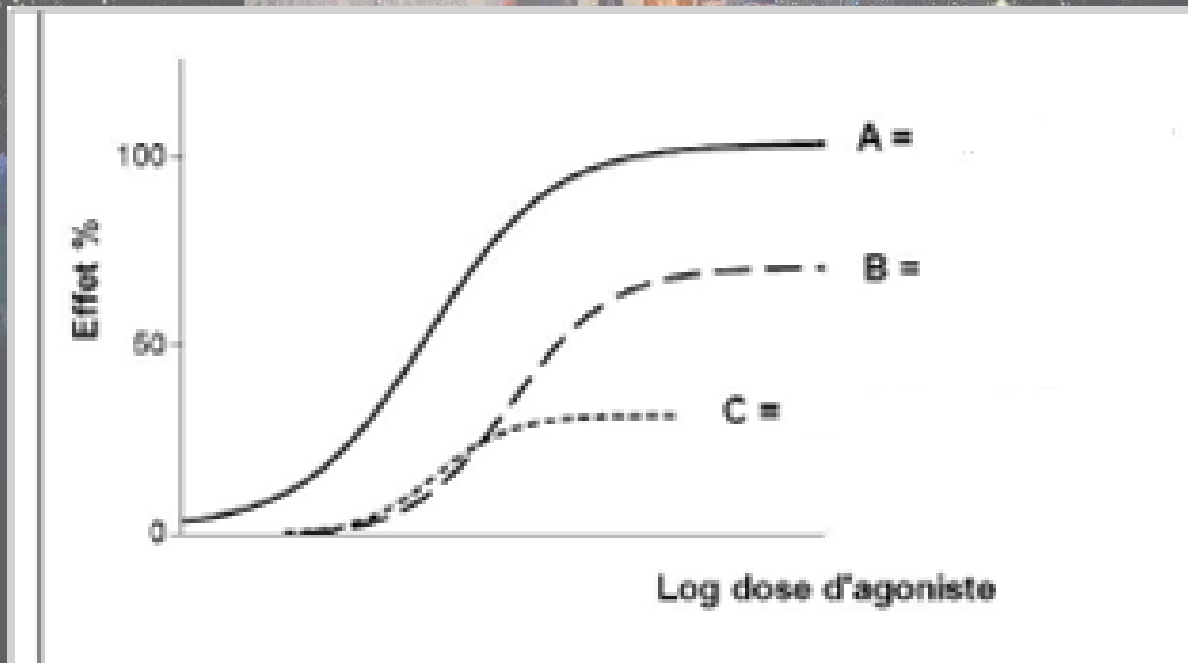
- ▶ provoque un effet comparable à celui du médiateur naturel après sa liaison au récepteur

Efficacité d'un agoniste	Puissance d'un agoniste liée à l'Affinité +++
<ul style="list-style-type: none">- Activité intrinsèque- Effet maximal = agoniste pur- Effet < maximal = agoniste partiel	<ul style="list-style-type: none">- En fonction de la concentration du mdc nécessaire pour atteindre l'effet max

**UNE EFFICACITE IDENTIQUE ENTRE 2 AGONISTES
N'INDUIT PAS UNE AFFINITE IDENTIQUE AU
RECEPTEUR !**

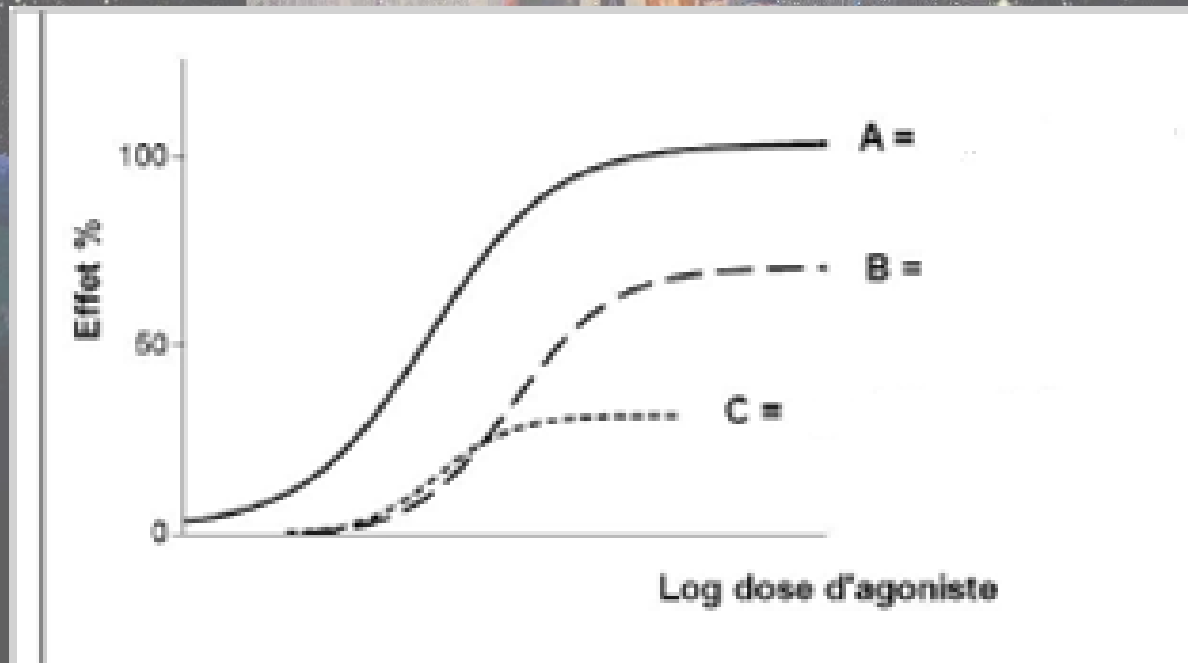
QCM !

- A) La courbe B montre un agoniste entier
- B) La courbe C montre un agoniste partiel
- C) Les agonistes A et B ont la même efficacité
- D) La courbe C montre un antagoniste
- E) Toutes les réponses sont fausses



QCM !

- A) La courbe B montre un agoniste entier
- B) La courbe C montre un agoniste partiel
- C) Les agonistes A et B ont la même efficacité
- D) La courbe C montre un antagoniste
- E) Toutes les réponses sont fausses



2) Notion d'antagoniste

- ▶ Substance qui se lie à un récepteur spécifique **sans provoquer d'effet** mais qui **BLOQUE** l'action du médiateur endogène (empêche sa liaison au récepteur)

Antagoniste compétitif	Antagoniste non compétitif
- Même site que médiateur endogène	- Autre site que le Rc endogène
- Obtention du même effet que sans l'antagoniste possible en AUGMENTANT LES DOSES	- Diminution de l'affinité du Rc pour l'agoniste +++ - Diminution de l'effet maximal Diminution de l'efficacité Antagonisme insurmontable
REVERSIBLE – SURMONTABLE	IRREVERSIBLE – INSURMONTABLE

3) Notion d'agoniste-antagoniste

- ▶ En présence du médiateur endogène ...
- ▶ En absence du médiateur en endogène ...
- ▶ *Ex : Buprénorphine/Nalbuphine*
- ▶ Liaison aux récepteurs opioïdes = effet antalgique
- ▶ En présence de morphine déplace la morphine des récepteurs (effet antagoniste)
- ▶

D) SELECTIVITE

- ▶ Rarement de spécificité absolue
- ▶ **Sélectivité d'un mdc pour un Rc :**
 - Affinité pour ce Rc qui est supérieure combien de fois à celle des autres ?
 - 100 X 😊

Sélectivité de l'effet du mdc :

- Dose pour obtenir l'effet pharmaco est combien de fois supérieure à la dose qui entraîne un effet secondaire ?
- Eh bah 100 aussi si c'est pas beau ça !
- *Dans le diapo mais pas logique, j'ai trouvé sur internet le contraire, à demander au prof 😊*

Ptit QCM inch'allah on a le time

- ▶ QCM 1 : A propos de de la pharmacologie, donnez la(les) bonne(s) réponse(s) :
- ▶ A) La pharmacocinétique étudie l'effet de l'organisme sur le médicament
- ▶ B) La pharmacodynamie étudie l'effet du médicament sur l'organisme
- ▶ C) La phase biopharmaceutique est composée de deux parties : la libération et la dissolution du principe actif
- ▶ D) La phase d'absorption se définit par le passage du médicament du site d'administration à la circulation sanguine
- ▶ E) Aucune de ces réponses n'est correcte

Les réponses, c'est cadeau

- ▶ QCM 1 : A propos de de la pharmacologie, donnez la(les) bonne(s) réponse(s) :
- ▶ A) La pharmacocinétique étudie l'effet de l'organisme sur le médicament
- ▶ B) La pharmacodynamie étudie l'effet du médicament sur l'organisme
- ▶ C) La phase biopharmaceutique est composée de deux parties : la libération et la dissolution du principe actif
- ▶ D) La phase d'absorption se définit par le passage du médicament du site d'administration à la circulation sanguine
- ▶ E) Aucune de ces réponses n'est correcte

MERCI POUR VOTRE
ATTENTION ! ♡

BON COURAGE SURTOUT 😊

(ne nous laissez pas)

TEAM
HAS



PHOTO: TODD ANDERSON/DISNEY VIA GETTY IMAGES

